



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Biomedicin och veterinär
folkhälsövetenskap, Immunologi

Symmetrisk Lupoid Onychodystrofi

- En autoimmun reaktion i hundens klor?

Emma Åhlén

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:09

Symmetrisk Lupoid Onychodystrofi – En autoimmun reaktion i hundens klor?

Symmetrical Lupoid Onychodystrophy – An autoimmune reaction of the canine claws?

Emma Åhlén

Handledare: Magnus Åbrink och Caroline Fossum, institutionen för Biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sektionen för immunologi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:09

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Symmetrisk lupoid onychodystrofi, SLO, klosjukdom, nagelsjukdomar, immunologi

Key words: Symmetrical lupoid onychodystrophy, SLO, clawdisease, naildiseases, immunology

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, Immunologi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt.....	4
Kort om SLO.....	4
Klor.....	5
Klosjukdomar	5
Normalt immunförsvar i klor (naglar).....	5
Histopatologisk bild vid SLO.....	6
SLO-liknande sjukdomar	7
Lupus Erythematosus	7
Lichen Planus	8
Alopecia Areata.....	9
DLA II.....	9
Bakomliggande orsaker	10
Infektioner och överkänslighetsreaktioner	11
Vaccinationer	11
Hypotyroidism.....	11
Diagnostik	11
ANA-test	12
Behandling	12
Diskussion	12
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Symmetrisk Lupoid Onychodystrofi (SLO) är troligen en immunmedierad klosjukdom som kan drabba hundar symmetriskt på alla tassar. Vanligtvis börjar symptomen på en enda klo men sprider sig inom en kort tidsperiod vidare till fler klor. Hundar kan drabbas av SLO hela livet men symptomen börjar vanligtvis i 3-8 års ålder. Kliniska tecken på SLO är onychomades (klolossning) med återväxt av dystrofa (missformade) klor. Pulpan innehåller nerver och blodkärl, och när klokapseln lossnar lämnas den känsliga pulpan oskyddad vilket ofta leder till mycket smärta och hälta för hunden. För diagnos bör histologisk undersökning göras. Den histologiska bilden av SLO karakteriseras av "interface dermatitis", hydropisk degeneration av basalcellerna i epidermis och av att det inflammatoriska infiltratet till en majoritet utgörs av T-celler. SLO kan vara svårbehandlat då det inte finns någon behandling som alltid fungerar men många hundar har visat förbättring på endast tillskott av fettsyror. Litteraturstudiens syfte är att sammanställa forskning över SLO. Hänsyn tas till den immunologiska bilden, samt belyser likheter med andra sjukdomar och deras immunmekanismer och diskuterar om SLO är en egen sjukdom eller endast ett reaktionsmönster.

SLO beskrevs för första gången 1995 och det finns ännu inte tillräckligt med forskning för att fastställa de immunologiska mekanismerna bakom sjukdomen. Däremot finns det många liknande sjukdomar hos människa. Kutan Lupus erythematosus, Lichen planus och Alopecia areata är sjukdomar som har både kliniska och histologiska likheter med SLO. De immunologiska bilderna i sjukdomarna hos människa är väldigt lika varandra, bland annat karakteriseras alla av en Th-1 driven inflammation. Det finns teorier om att SLO inte är en egen sjukdom utan endast ett uttryck av underliggande primära sjukdomar på grund av att sådana identifieras hos flera patienter. Att SLO endast skulle vara ett reaktionsmönster motsägs genom att sjukdomen är associerad med riskhaplotyper i DLA II vilket flera andra sjukdomar också är. En riskallel associerad med SLO innehåller aminosyran arginin istället för asparagin på en position vilket tros kunna påverka vilka peptider som binder in och uppvisas för immunförsvaret. En bruten tolerans mot självantigen är därför en tänkbar bakomliggande orsak till SLO. Immunmekanismer vid SLO kan tänkas vara väldigt lika de som uppvisas vid hudsjukdomarna hos människa och studier där mekanismerna undersöks är av intresse för forskning kring sjukdomen. Det är tänkbart att associationen med vissa DLA II haplotyper leder till känslighet för ytterligare sjukdomar. Detta kan vara en anledning till att flera hundar med SLO även identifierats med andra sjukdomar. Ytterligare genetisk och immunologisk forskning kring SLO kan leda till bättre behandlingsstrategier och begränsning av sjukdomens utbredning med hjälp av avelsarbete.

SUMMARY

Symmetrical Lupoid Onychodystrophy (SLO) is probably an immune-mediated claw disease which symmetrically affects all paws on a dog. Clinical signs usually start on one claw but within a short period of time the disease will spread. Onset of the disease is usually between 3 to 8 years of age. Clinically the disease is characterized by onychomadesis and onychodystrophy. Detachment of the claw epidermis will leave the sensitive pulp with its blood vessels and nerves exposed which often leads to pain and lameness. Histological examination of the claw is important for diagnosis. Histologically SLO is characterized by interface dermatitis, hydropic degeneration of the basal cell-layer in the epidermis and a majority of the inflammatory infiltrate comprises of T-cells. Treatment of SLO can be challenging due to the lack of a total effective treatment strategy but many patients have shown improvement on just fatty-acid supplement. The purpose of this literature review is to compile research about SLO with consideration of the immunological cells active in the disease, to compare similarities to other diseases and their immune mechanisms and to discuss the theory that SLO might merely be a reaction pattern of the claw and not a primary illness.

SLO was first described in 1995 and there isn't enough research to determine the immunologic mechanisms operating behind the disease but there are a number of similar diseases that affect humans. Cutaneous Lupus Erythematosus (LE), Lichen Planus (LP) and Alopecia Areata (AP) all have clinical and histological similarities to SLO. Those diseases all have very similar immune responses, among other things a Th1 driven inflammation characterizes them all. There exist theories discussing SLO as a reaction pattern of underlying primary diseases instead of being an immune-mediated disease. Those theories are supported by the fact that several patients with SLO have been diagnosed with other diseases as well. That SLO is just a reaction pattern is inconsistent with the fact that SLO is significantly associated with specific risk haplotypes in DLA II. A risk allele has been associated with SLO and contains the amino acid arginine instead of asparagine on one position, the change is thought to affect the peptide binding and presentation to the immune defense. Broken tolerance toward self-antigen is thus a possible underlying cause of SLO. The possibility that the immune mechanisms of SLO are similar to those of LE, LP and AP exists and studies investigating these mechanisms are of interest. The association with DLA II haplotypes could also lead to increased sensitivity to additional diseases and this theory could explain the fact that multiple dogs with SLO have been diagnosed with more diseases. Further genetic and immunologic research about SLO can lead to greater knowledge about the disease; more directed treatment strategies could be identified and the disease prevalence could be restricted due to breeding programs.

INLEDNING

Symmetrisk lupoid onychodystrofi (SLO) är associerat med smärta och hälta och är därför ett hälsoproblem hos hund. Klosjukdom är inget vanligt problem hos hund (Scott & Miller, 1992) men SLO är troligen den vanligaste immunmedierade klosjukdomen. Vid SLO är flera klor involverade, kloproblem med endast en klo orsakas vanligen av trauma (Scott *et al.*, 1995). SLO är en relativt ny sjukdom och mycket är ännu oklart, däribland orsaken till sjukdomen och de immunologiska mekanismerna, därför finns inte någon perfekt behandlingsstrategi. SLO karakteriseras av klokapselavlossning, ofta benämnt som ”kloavlossning”, onychomades, följt av återväxt av dystrofa klor. Klokapseln (se Figur 1 – B) är en specialiserad epitelstruktur och växer cirka 1,9 mm per vecka. Det tar mellan 6 till 9 månader innan klokapseln är helt återväxt efter bortfall vilket är en anledning till att klosjukdomen SLO är problematisk (Boord *et al.*, 1997).

För att diagnostisera SLO bör den histologiska bilden studeras (Scott *et al.*, 1995). Att använda tappade eller klippta klor för histologisk utvärdering ger ofta en otillräcklig bild eftersom de inte inkluderar ”ungual crest” (se Figur 1 – I) eller den dermoepidermala gränsytan där förändringar ofta är tydliga vid klosjukdom. Vid SLO syns förändringar främst vid den dermoepidermala gränsytan, vilket innebär att det oftast krävs onychectomi (amputation av tredje falangen) för slutgiltig diagnos (Boord *et al.*, 1997). SLO är en återkommande sjukdom och kräver ofta långsiktig behandling. Allt från tillskott av fettsyror till kemoterapi och glukokortikoider har visats fungera i varierande omfattning men ingen universell behandlingsstrategi finns. I brist på fungerande behandling kan onychectomi vara ett alternativ för att förebygga smärta och hälta (Auxilia *et al.*, 2001). Det finns ett flertal keratininsjukdomar hos människa som har drag som liknar SLO. Denna litteraturstudie kommer att ta upp några av dem för att jämföra likheterna med SLO. En genetisk predisponering för SLO har identifierats (Wilbe *et al.*, 2010) vilket kan förklara att det finns en rasprekdisponering.

Litteraturstudiens syfte är att sammanställa forskning på SLO med utgångspunkterna kring vilken immunologisk bild som syns vid SLO, sjukdomar som liknar SLO och deras immunmekanismer. Studien syftar även till att belysa om SLO är en specifik sjukdom eller endast ett reaktionsmönster med underliggande primära sjukdomar.

MATERIAL OCH METODER

För att samla in fakta till studien har sökningar gjorts i databaser och i tidsskrifter i SLUs bibliotek. Databaser som används är Primo, Web of science, PubMed och sökord som använts är ”Symmetrical lupoid onychodystrophy”, ”canine claw disease*”, ”canine lupoid onychodystrophy”, ”canine onychodystrophy”, onychomadesis, ”Alopecia areata”, ”lichen planus”, ”cutan* lupus erythematosus”, ”immuno* mechanism*”, ”immun* respons*”. Vissa källor har även funnits utifrån intressanta artiklars referenser.

LITTERATURÖVERSIKT

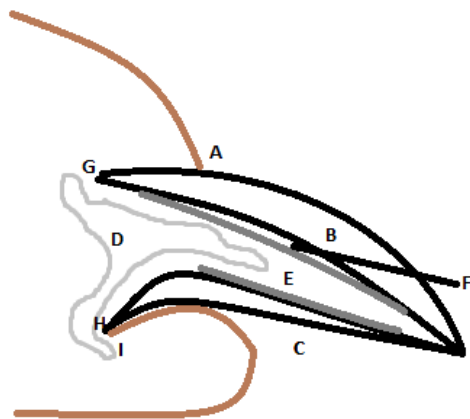
Terminologi kloproblem (Scott & Miller, 1992):	
Trachonychia	Skrovliga klor med åsbildning
Onychia	Inflammation någonstans vid klon
Onychodystrofi	Onormal kloform
Onychomades	Klolossning
Onychomalacia	Kloförmjukning
Paronychia	Inflammation/infektion av klovecken

Kort om SLO

Symmetrisk lupoid onychodystrofi (SLO), är en immunmedierad sjukdom som ger klokapselavlossning hos hund (Scott *et al.*, 1995). Vissa menar att det inte är en specifik sjukdom utan ett reaktionsmönster med flera olika bakomliggande etiologier (Mueller *et al.*, 2000). Sjukdomar som endast involverar klor är ovanliga. I en studie av Scott *et al.* (1992) observerades att 1,3 % av patienter på en remitteringsklinik enbart visade symptom på klosjukdom. Det första kliniska tecknet på SLO är vanligtvis separation av klokapseln från klomatrix, vilket ofta refereras till som onychomades av klon. Inom två till nio veckor drabbas alla klor på alla tassar (Scott *et al.*, 1995). SLO associeras med smärta, hälla och paronychia (Warren, 2013). Efter klolossning växer korta, torra, missfärgade och onychodystrofa klor ut (Scott *et al.*, 1995). SLO kan bryta ut vid olika åldrar, i en studie av Scott *et al.* (1995) var hundarna mellan tre till åtta år. Ett flertal raser verkar vara predisponerade för SLO däribland Gordon setter och engelsk Setter vilka tros ha en prevalens över 10 % (Ziener *et al.*, 2008). Även schäfer anses predisponerad (Mueller *et al.*, 2000; Scott *et al.*, 1995) och Wilbe *et al.* (2010) identifierade genetiska riskfaktorer för Bearded collie.

Hundar som insjuknar med SLO är oftast i övrigt friska och visar inga andra symptom förutom kloproblemen (Scott & Miller, 1992). De underliggande mekanismerna som leder till kloskada är inte kartlagda och sjukdomen anses idiopatisk men immunologiska reaktioner ses i klokapseln och dermis (Se figur 2 och 3). Sjukdomen kan i vissa fall vara en manifestation av allergiska reaktioner mot läkemedel eller foder men i de flesta fall kan ingen primär sjukdom identifieras. I SLOs akuta stadie bör smärtsamma och lösa klor avlägsnas kirurgiskt. SLO är en utmaning att behandla eftersom etiologin är okänd och de flesta hundar kräver långsiktig behandling för att förhindra återfall då sjukdomen ofta är återkommande (Warren, 2013).

Klor



- A – Klofals, ”kloveck”
- B – Epidermis, klokapsel
- C – Sula
- D – Distal falang
- E – Dermis, klobädd, klomatrix, pulpa
- F – ”Papillary dermis”
- G – Dorsal epidermis
- H – Ventral epidermis
- I – ”Ungual crest”

Figur 1. Anatomisk bild över en hundklo.
Från Mueller (1999).

Hundens klor består ytterst av horn vilket formar en vägg och sula. Vid klokapseln början finns klofalsen (se Figur 1 – A) och därifrån bildas klokapseln (se Figur 1 – B). Skada på klomatrix (se Figur 1 – E) leder till malformationer av kloväggen. Det normala kloepitelet hos hund saknar ett granulärt skikt. Epitelet producerar keratinocyter som plattas ut och pressas ihop för att forma klo-horn. Klokapseln är krökt, lateralt konvergerande och sulan omsluts distalt. Dermis under kloepidermis kallas även för pulpan. Pulpan innehåller blodkärl och nerver och ligger över den tredje falangens benhinna (se figur 1 – D) (Mueller, 1999). Nagelapparaten, klor och hovar har genom evolutionen varit essentiella och är instrument involverade i känsel, mekanik, försvar och jakt. Nagelapparaten exponeras för mycket miljöskador och infektioner (Ito *et al.*, 2005).

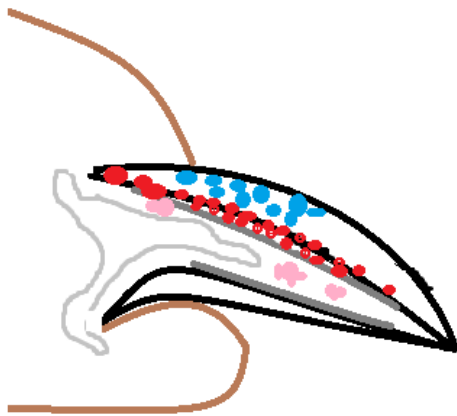
Klosjukdomar

Sjukdomar som drabbar klo och klofals är ovanliga hos hundar och katter. Prevalensen av kloproblem undersöktes i en studie av Scott *et al.* (1992) där endast 1,3 % av hundarna sökte veterinärvård enbart för kloproblem. Beroende på sjukdom kan en klo eller flera klor på en tass eller flera klor på flera tassar vara påverkade. Osymmetriska förändringar tyder på trauma, infektion eller neoplasi (Glowacki, 1999). Symmetrisk involvering av klor tyder på systemisk sjukdom som exempelvis immunmedierad-, endokrin- eller immunosuppressiv-sjukdom (Scott & Miller, 1992). Hos människor finns flera keratinsjukdomar som har likheter med SLO. Detta inkluderar sjukdomar i nagelapparaten som psoriasis, lichen planus, alopecia areata, pemphigus vulgaris och erythema multiforme. Nagelförändringar i systemisk lupus erythematosus är inte vanliga men i ett akut stadiet är onychomades det vanligaste symptomet (Haneke, 2009).

Normalt immunförsvar i klor (naglar)

Nagelmatrixet (dermis) representerar ett ”immun-privilegium”, vilket är en plats där antigen normalt inte exponeras för immunsystemet eller väcker inflammation. Detta beror dels på nedreglering av MHC klass I och dels på ett lågt antal dendritiska celler samt ett uttryck av immunosuppressiva faktorer (Ito *et al.*, 2005). Ito *et al.* (2005) anser att immun-privilegium finns för att förhindra inflammatoriska skador. Detta för att skydda den viktigaste delen av ”klofabriken”, minska risken för kloförlust (och därmed öka överlevnadschanserna för individerna). Förändringar i dessa mekanismer kan spela en viktig roll i patogenesen av viktiga organspecifika sjukdomar (Wilbe *et al.*, 2010).

Histopatologisk bild vid SLO



Röd – inflammatoriskt infiltrat i ”papillary dermis” och den dermoepidermala gränsytan
Rosa – perivaskulära cellagregat, blödningar och ödem i dermis
Blå – dorsala delen av klon är mer involverad än den ventrala

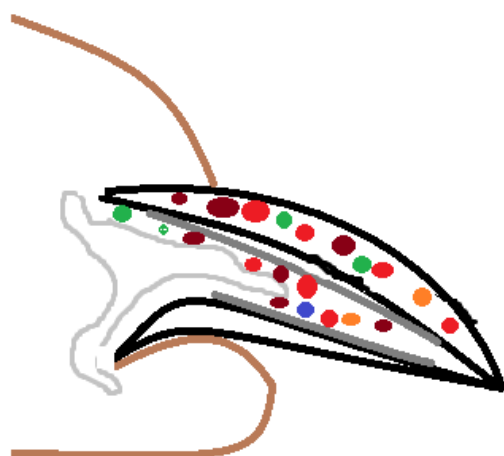
Figur 2. Översiktsskild på histologiska förändringar vid SLO

Histopatologiskt i SLO syns hydropisk och lichenoid (lavlik) ”interface dermatitis” (IFD) (Scott *et al.*, 1995). Lichenoid vävnadsreaktion (LTR) eller IFD är vanliga fynd inom dermatologin. Histologisk undersökning av lichenoida lesioner karakteriseras av ett inflammatoriskt infiltrat som fyller ut ”papillary dermis” på ett bandlikt sätt och döljer ofta den dermoepidermala gränsen. Termen lichenoid avser knotttriga lesioner från vissa hudsjukdomar där Lichen Planus är prototypen. (Sehgal *et al.*, 2011).

De tydligaste lesionerna i SLO finns längs den dorsala delen av klon och sträcker sig över kloåsen och de laterala väggarna. Involvering av klons ventrala del är mindre frekvent och mindre allvarlig än det som ses dorsalt. Gränsytan mellan dermis och epidermis i klon är den del som oftast är påverkad. I nedre delen av epidermis syns mild till markant lymfocyt-exocytos, mild till moderat apoptos av basalcellerna och mild till markant hydropisk degeneration av basalcellerna i epidermis. I dermis syns inflammatoriska förändringar från ödem och blödningar till tidig fibros. I de flesta fall syns mild till gravt inflammatoriskt infiltrat som formar ett mönster av lichenoid typ parallellt med basalmembranet. Ibland syns djupare perivaskulära aggregat av celler. Inflammationen består av mild till markant infiltration av lymfocyter och mild till grav infiltration av plasmaceller. Flest lymfocyter finns i ytliga dermis. Djupare finns mest plasmaceller, ibland koncentrerat kring blodkärl (Figur 2) (Scott *et al.*, 1995). I studien av Scott *et al.* (1995) är pigmentinkontinens (melanin granula fritt i dermis och i dermala makrofager) ofta närvarande förändringar av varierande svårhetsgrad och utan korrelation till andra förändringarna.

Mueller *et al.* (2004) studerade 11 hundar med lupoid onychodystrofi och fann att T-celler var den mest framträdande cellen i klodermis-inflammationen och stod i genomsnitt för en tredjedel av cellerna i det inflammatoriska infiltratet i dermis (Figur 3). Av det inflammatoriska infiltratet i dermis var i genomsnitt en fjärdedel B-celler, och många av dessa med en morfologi liknande plasmaceller. En del av cellerna klassade som B-celler kan tänkas vara dendritiska celler (Langerhanska celler) då det i flera fall även syntes utskott på cellerna liknande de som finns på dendritiska celler och den använda cellytemarkören färgar även in dendritiska celler (Mueller *et al.*, 2004). I studien sågs makrofager endast i lågt antal. Ett ökat antal plasmaceller är troligtvis associerat med en lokal antikroppsproduktion (Mueller *et al.*, 2004). I studien av Scott *et al.* (1995) visade direkt immunfluorescens deposition av IgG dels i inflammerade epidermis och dels vid den dermoepidermala gränsytan. Författarna ansåg att

fynden saknade diagnostiskt värde och att de var ett resultat av insipprande immunglobuliner genom ett ödematöst epidermis.



Brun – antikroppar mot CD3, färgar T-celler
Röd – antikroppar mot BLA 36, färgar B-celler och eventuellt dendritiska celler
Orange – antikroppar mot CD79, färgar B-celler
Grön – antikroppar mot MHC II, färgar APC
Blå – antikroppar mot lysozym, färgar makrofager

Figur 3. Immunofärgning av inflammatoriska celler vid SLO, "sanna förhållanden"

SLO-liknande sjukdomar

Lupus Erythematosus

Ur en histopatologiskt synvinkel är SLO mest lik lupus erythematosus (LE) (Scott *et al.*, 1995). Nagelförändringar i LE är relativt ovanliga däremot är onychomades det vanligaste symptomet under akut LE (Haneke, 2009). Flera subtyper av kutan LE förekommer och uttrycken av proinflammatoriska molekyler varierar mellan typerna (Yu *et al.*, 2013). Histologiskt syns förtunnat matrixepitel som lossnat från den underliggande bindväven, förtjockning av basalmembranzonen och djupräckande lymfocytinfiltrat som påverkar nagelmatrix (Haneke, 2009). Infiltratet består till störst del av T-celler. Flera cytokiner har associerats med kutan LE däribland interleukin(IL)-6, IL-10, interferon(IFN)-typ 1 och tumörnekrosisfaktor(TNF)- α . TNF- α är en av de viktigaste proinflammatoriska cytokinerna och reglerar flera biologiska aktiviteter inklusive inflammation, medfödda och förvärvade immunresponser (Yu *et al.*, 2013). Pathogen associated molecular pattern (PAMP) inducerar produktion av typ 1-IFN genom interaktion med pattern recognition receptors(PRRs) däribland toll-like receptors (TLRs) och nucleotide-binding oligomerization domain (NOD-lik) receptorer. PAMP kan vara nukleinsyra från virus och bakterier. PAMP stimulering av TLR7 aktiverar IFN regulatorisk faktor (IRF) 7 vilken är nyckelfaktor i IFN typ 1 transkription. Stimulering av TLR-3 leder till aktivering av IRF3 och transkription av IFN- β genen. IFN- α kan produceras som svar på exogena (patogener) och endogena stimuli (självantigen) av bland annat dendritiska celler (Yu *et al.*, 2013).

Idag är typ 1-IFN-svar accepterat som en bidragande orsak till patogenesen vid både kutan och systemisk LE. Typ 1-IFN har flera biologiska effekter bland annat för aktivering av dendritiska celler (DC), monocytens överlevnad, differentiering till antigen presenterande celler (APC) och differentiering av B-celler till plasmaceller. Typ 1-IFN stimulerar ett Th1-svar och förebygger apoptos av aktiverade cytotoxiska T-celler, nedreglerar T-regulatoriska celler och ökar natural killer(NK)-cellers aktivitet. Th1-vägen modulerar även med cytokinproduktion (Yu *et al.*, 2013). Ett starkt uttryck av typ 1-IFN och IFN-inducerade

protein är närvarande i lesioner av kutan LE. (Yu *et al.*, 2013). IFN- α inducerar uttryck av kemokinerna CXCL9 och CXCL10 på keratinocyter, endotelceller och uttryck av CXCL9 på fibroblaster. Det finns rapporterat att IFN- α medierar lymfocytrekrytering via produktion av CXCL 9 och CXCL10 (Wenzel *et al.*, 2007). CXCL9 och CXCL10 tros rekrytera effektorlymfocyter med receptorn CXCR3 till huden och spelar därmed en viktig proinflammatorisk roll. Detta stöds av fynden av ett reducerat antal CXCR3+ lymfocyter i blodet hos patienter med kutan LE. Kemokinreceptorn CXCR3 uttrycks främst på aktiverade Th1 och CD8+ T-celler och har associerats med vävnadsinflammation i flera autoimmuna sjukdomar som sklerosis, reumatisk artrit och kutan LE. I diskoid kutan LE är CD8+ T-celler dominerande medan det i subakut kutan LE finns högre antal CD4+ jämfört med CD8+ T-celler (Wenzel *et al.*, 2007).

I en studie av Wenzel *et al.* (2007) uttryckte 60-90 % av infiltrerande lymfocyter kemokinreceptorn CXCR3. I kutan diskoid och subakut LE uttrycktes CXCL9 starkt i epidermis och övre dermis. Uttrycksmönstret för CXCL10 skiljs lite från CXCL9. I kutan LE (kutan diskoid LE och Subakut kutan LE) upptäcktes CXCL10 i epidermis basala områden med "interface dermatitis" och hydropisk degeneration av basallagret. Flera infiltrerande lymfocyter bar CXCL10+ granula och liknande observation har gjorts hos patienter med Lichen planus. CXCL10+ granula som släppts in i målvävnaden är en förstärkande självrekryteringsmekanism vilket delvis kan orsaka den kroniska inflammationen i kutan LE och de skillnader som ses i det epidermala uttrycksmönstret av CXCL9 och CXCL10 (Wenzel *et al.*, 2007). En studie av Wenzel *et al.* (2007) visade association mellan uttrycksmönstret för IFN inducerbara protein och distributionen av CXCR3+ lymfocyter. Slutsatsen att en självrekryterings mekanism leder till ackumulering av CXCR3+ T-celler i hudlesionerna drogs av författarna.

Lichen Planus

Lichen (lavlik) Planus (LP) är en annan sjukdom med en histologisk bild liknande den hos SLO (Scott *et al.*, 1995). Nagelinvolvering är typiskt hos patienter med LP vilket kan ske med involvering av en, flera eller alla naglar. Är nagelmatrix involverat leder det till dystrofi och trachonychia av nageln. Det utvecklas även hyperkeratos och sjukdomen kan leda till onychomades. Karakteristiskt syns skrovliga naglar med åsbildning orsakade av ett inflammatoriskt infiltrat. Under sjukdomens gång kan alla naglar tappas. Histologiskt syns ett tätt band av lymfocyter som sprids till djupa delen av nagelvecket. Detta leder till hydropisk basalcellsdegeneration av nagelmatrix, apoptos av keratinocyter och förtunning av proximala nagelvecket (Haneke, 2009; Ito *et al.*, 2005).

Ett tänkbart sjukdomsförlopp i LP är att självantigen känns igen som främmande av langerhans-celler vilket initierar destruktiva immunsvår. LP kan vara idiopatisk eller resultatet av en reaktion mot läkemedel eller transplantation. Cellulärt ökar mängden Langerhans-celler i epidermis och CD-4+T-celler står för majoriteten av infiltratet i dermis. I övre dermis finns CD8+T-celler och verkar destruktivt på basala keratinocyter. I LP syns ett uppreglerat uttryck av proinflammatoriska cytokiner som IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, IFN- γ och TNF α . I lesionerna uttrycks HLA-DR molekyler på keratinocyter i basalcellslagret vilket tyder på att de aktiverats av IFN- γ . IFN- γ produceras av CD4+T-celler och är en nyckelfaktor i Th1-svar.

Dessa CD4⁺T-cellerna karakteriseras av kemokinreceptorerna CXCR3 och CCR5. Även receptorernas aktiverande ligander (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL3 och CCL4) är starkt uppreglerade i LP (Morhenn, 1997). IL-1 stimulerar produktion av Th1 cytokiner och differentieringen av T-celler till Th1-celler. För att aktivera de proinflammatoriska cytokinerna behövs kaspas 1 vilket är signifikant uppreglerad i LP. IL11, en antiinflammatorisk cytokin är nedreglerad i LP (Terlou *et al.*, 2012). Terlou *et al.* (2012) visade med RT-PCR på en uttalad uppreglering av IFN- γ och CXCL10 vilket tyder på ett Th-1 svar. Inga signifikanta skillnader i reglering av nyckelfaktorer för Th2 och Th17 svar observerades.

Alopecia Areata

Alopecia Areata (AP) är en oförutsägbar ofta ojämn håravfallssjukdom som kan drabba alla hårtäckta ytor. En femtedel av patienter med AP har nagelinvolvering men sjukdomen kan också uttryckas genom endast nagelinvolvering utan att uppvisa håravfall (Haneke, 2009). I den histologiska bilden av AP är aktiverade T-celler dominerande i det aktiva sjukdomsstadiet, vilket tyder på att AP är en autoimmunsjukdom medierad av T-celler (Perret *et al.*, 1983). Det finns indikationer på att SLO är genetiskt relaterad med svarthårsfollikel dysplasi (BHFD) hos Gordon Setter vilket kan indikera gemensam genetisk predisposition. BHFD innebär att hundarna abrupt börjar tappa sina svarta hår. Hundarna drabbas oftast mellan 1-2 års ålder men sjukdomen kan även starta tidigare. Efter att pälsen tappats får de ett tunt hårtäcke av antingen tunt ulligt hår eller korta stela hårstrån. Tan-färgade områden påverkas aldrig. SLO och BHFD kan tillsammans motsvara AP hos människa, då Bohorst *et al.* (2001) visade BHFD och SLO många likheter med hudsjukdomen AP.

Sjukdomsförloppet i AP startar troligen med igenkännande av självantigen som främmande av langerhans-celler vilket initierar destruktiva immunsvår. Antikroppar mot hårfolliklar har beskrivits. Majoriteten av det inflammatoriska infiltratet är Th-celler vilket antyder en cellmedierad immunreaktion. Resterande celler är cytotoxiska T-celler som ansvarar för destruktions av hårfolliklarna (Morhenn, 1997). Cellinfiltratet kring hårfollikeln producerar IFN- γ och proinflammatoriskt IL-1 β vilket pekar mot ett Th1-svar. Hurvida persisterande lesioner beror på en obalans i cytokinproduktionen, med en övervägande del proinflammatoriska cytokiner, kräver utredning (Bodemer *et al.*, 2000). AP är associerat med en ökad frekvens av en specifik HLA II allel (Akar *et al.*, 2002). SLO är signifikant associerat med en ökad frekvens av en allel i hundens motsvarighet till HLA II, kallad "dog leukocyt antigen" (DLA) II (Wilbe *et al.*, 2010).

DLA II

MHC (major histocompatibility complex) är en region som kodar för fundamentala gener för reglering av förvärvad immunitet (Kennedy *et al.*, 2002) och är kanske mest känt för sin association med autoimmuna tillstånd. I MHC finns de klassiska HLA klass 1-3 generna (Trowsdale, 2011). MHC klass II molekyler avgör vilka peptider en individ har förmågan att presentera för CD4⁺ T-lymfocyter vilket bidrar till induktion av immunreaktioner. Uttryck av MHC klass II sker normalt av antigen-presenterande celler men uttrycket kan också induceras i andra celltyper vid autoimmuna, infektiösa eller neoplastiska sjukdomar. Till exempel kan epitellika celler induceras till att uttrycka MHC klass II molekyler när de exponerats för

inflammatoriska cytokiner (Bexfield *et al.*, 2012). HLA-komplexet hos hund kallas DLA-komplexet och klass II består av tre mycket polymorfa gener kända som DLA-DRB1, DLA-DQA1 och DLA-DQB1 och en monomorf gen DLA-DRA (Debenham *et al.*, 2005). Inom DLA II har regioner som kopplats till ökad risk eller skydd mot flera autoimmuna och immunmedierade sjukdomar (Bexfield *et al.*, 2012; Dyggve *et al.*, 2011; Kennedy *et al.*, 2006; Massey *et al.*, 2013; Wilbe *et al.*, 2010). En trolig mekanism under progressionen av SLO skulle därför kunna vara att vissa varianter av DLA II molekyler har en ökad förmåga att mediera autoantigen vilket leder till en misslyckad toleransutveckling. Autoantigenen i SLO är fortfarande okända, men identifiering av dessa antigen kan leda till ökad förståelse av liknande sjukdomar hos människa (Wilbe *et al.*, 2010).

Flera DLA haplotyper är associerade med mer än en autoimmun sjukdom. DLA-DQA1*001 allelen är associerad med diabetes, hypotyreoidism och SLO vilket tyder på en gemensam riskallel för dessa tre sjukdomar (Massey, 2012). Riskhaplotyperna för SLO hos Gordon Setter (DRB1*01801/DQA1*00101/DQB1*00802) återkom också i Riesenschnauzer och Bearded Collie (Wilbe *et al.*, 2010). Hos Bearded collies med SLO fanns två haplotyper DRB1*01801/DQA1*00101/DQB1*00802 och DRB1*01801/DQA1*00101/DQB1*00202 där endast DQB1 allelen skiljde sig. Alla fall med Bearded collies hade de två allelerna DRB1*01801 och DQA1*00101. Hos Riesenschnauzer fanns fler haplotyper som skiljde sig åt men riskallelen DQA1*00101 var även närvarande hos dem.

DQA1*00101 molekylen har förutom SLO även associerats med bland annat hypotyreoidism och hypoadrenocorticism hos Labrador och West highland White terrier (Massey *et al.*, 2013; Massey, 2012). DQA1*00101 har aminosyran arginin på en position istället för en asparagin och kan vara en viktig faktor för peptidbindningen till DQ klass II molekyler. Det kan tänkas att vissa antigen som binds av de molekylerna leder till ökad risk för onormalt immunsvär (Wilbe *et al.*, 2010). Detta stöds av att fler polymorfa alleler med uttryck av arginin istället för asparagin är så kallade riskhaplotyper, däribland är DQA1*00601 som är en riskfaktor för diabetes, Addison's sjukdom och hypoadrenocorticism (Massey *et al.*, 2013; Massey, 2012).

Wilbe *et al.* (2010) upptäckte också en skyddshaplotyp (DRB1*02001/DQA1*00401/DQB1*01303) för SLO i sin studie. Skyddshaplotypen var ojämnt fördelad mellan fall och kontroller och endast 10 % av kontrollerna var homozygoter. Effekten av skyddshaplotypen tycks vara dominant då 90 % av kontrollerna var heterozygoter, inklusive 37 % som var heterozygoter för kombinationen risk- och skyddshaplotypen. Att vara homozygot med riskhaplotypen gav en ökad risk med cirka 93 gången jämfört med att vara heterozygot med skydds- och riskhaplotyperna.

Bakomliggande orsaker

Även om mycket talar för att SLO är en autoimmun sjukdom är det fortfarande oklart vad som utlöser reaktionen. SLO är ett syndrom som kan tänkas orsakas av flera olika faktorer (Mueller *et al.*, 2003). Vissa menar att SLO inte är en specifik sjukdom utan ett reaktionsmönster med flera olika bakomliggande etiologier (Mueller *et al.*, 2000).

Infektioner och överkänslighetsreaktioner

I en prospektiv studie av Mueller *et al.* (2000) där 24 hundar med klosjukdom studerades svarade en hund helt på en sex veckors behandling med antibiotika utan återfall under nästföljande två år. I studien visades det också att fyra hundar delvis blev bättre eller helt bra av att utfodras med eliminationsdiet. Två av dessa hundar testades på sin förra diet efter studieperioden (sex månader) och fick återfall. I en retrospektiv behandlingsstudie (av SLO) av Mueller *et al.* (2003) hade en av 30 hundar foderallergi och fyra hundar atopisk dermatit. De kliniska symptomen hos dessa hundar uppstod antingen samtidigt som SLO eller upp till 18 månader senare (Mueller *et al.*, 2003). Alla hundar (13 st) i en studie av Ziener och Nødtvedt (2014) hade paronychia associerat med klolossning. Mueller *et al.* (2003) rekommenderar behandling mot infektion innan fortsatt behandling ”mot” SLO för utvärdering av hur mycket av sjukdomsbilden som påverkas av en bakterieinfektion.

Vaccinationer

Vaskulitreaktioner har beskrivits hos hund sekundärt till rabiesvaccinationer och detektion av rabiesantigen i blodkärlsväggar har beskrivits. Det är därför tänkbart att rabiesvaccinationer inducerar reaktioner som onychomades (Wilcock & Yager, 1986). Det är möjligt att vaccinering leder till korsreaktioner med proteiner i klon och persistent stimulering av antikroppsproduktion vilket kan resultera i kontinuerlig produktion av immunkomplex som deponeras i klon och ger de lupus-liknande lesionerna som ses i SLO (Boord *et al.*, 1997). Mueller *et al.* (2000) kunde dock inte se några samband mellan vaccination och klosjukdom i sin studie.

Hypothyroidism

Anti-thyroxin-antikroppar hos hundar med hypothyroidism kan ibland ge falskt förhöjda T4-koncentrationer. I en prospektiv studie av Mueller *et al.* (2000) mättes totala T4-koncentrationer och ett spann på 22-70 nmol/L identifierades. Medelvärdet i studien var i överkant av normalvärdet. I en studie över behandlingsstrategier diagnostiserades en av hundarna med hypothyroidism. Två andra hundar hade något förhöjda T4-koncentrationer, där endast en testades (negativt) för anti-thyroxin-antikroppar (Ziener & Nødtvedt, 2014). I en retrospektiv studie med 30 hundar av Mueller *et al.* (2003) hade fem stycken hypothyroidism som de behandlades för. I ett examensarbete av Norberg (2008) hade minst fem men möjligen 13 av hundarna med kloproblem även hypothyroidism, i den studien var förekomsten av kloproblem hos riesenschnauzrar med hypothyroidism minst 12,8 %.

Diagnostik

Histologisk undersökning av borttryckta eller tappade klor är sällan framgångsrika för diagnostisering av SLO (Boord *et al.*, 1997). Biopsi av de påverkade klorna måste inkludera kirurgisk amputation av den tredje falangen för att få diagnostiska resultat, vilket är smärtsamt. En teknik för klobiopsi utan onychectomy (amputation) har beskrivits men resultaten har varit varierande (Neuber, 2009). För diagnos av SLO bör först eliminationsdiet testas för att utesluta foderallergi. Finns indikationer på underliggande bakteriell infektion bör hunden först behandlas med antibiotika för att avgöra hur mycket av sjukdomsbilden som orsakas av infektion (Mueller *et al.*, 2003).

ANA-test

Antinukleära antikroppar (ANA) är antikroppar riktade mot antigener i kärnan och dessa antikroppar förekommer i vissa autoimmuna sjukdomar, däribland systemisk LE. ANA-test anses vara det mest specifika och känsliga serologiska testet för diagnos av systemisk LE (Scott *et al.*, 1995). ANA-tester visade i studien av Scott *et al.* (1995) att endast två hundar av 12 var positiva i låga titrar (1:20). I en studie av Bohnhorst *et al.* (2001) visades endast en av sju hundar med SLO positivt ANA-test. I samma studie fanns ytterligare tre hundar som förutom SLO även hade fler symptom, varav två var ANA-test positiva (Bohnhorst *et al.*, 2001).

Behandling

Behandlingsalternativ inkluderar hög dos med essentiella fettsyror, oxytetracyklin, nicotinamid och/eller pentoxifyllin. För svårbehandlade fall kan immunhämmande ämnen såsom prednisolone, ciclosporin eller azathioprin vara effektivt. Framgångsrik behandling bör ge klinisk förbättring efter tre till fyra månader. Därefter kan behandling justeras men avslutad behandling leder ofta till återfall. Regelbunden klocklippning minskar trycket på klomatrix och kan vara en viktig del i långsiktig klockötsel för att förhindra återfall. Vid utebliven effekt av behandlingen är ytterligare behandlingsalternativ att amputera distala falangen men det finns tyvärr hundar som avlivas i brist på fungerande behandling (Warren, 2013).

En diet rik på omega 3 kan hjälpa till att trycka ner den inflammatoriska reaktionen som sker i klovecket (Ziener and Nødtvedt, 2014). Behandling med immunosuppressiva läkemedel som glukokortikoider har rapporterats fungera (Mueller *et al.*, 2003) och det har även tillskott av fettsyror gjort (Bergvall, 1998). Ziener och Nødtvedt (2014) genomförde en behandlingsstudie av SLO där ett immunsuppressivt läkemedel (cyklosporin) jämfördes med fiskolja. Bägge behandlingarna gav signifikant förbättrat resultat (antal normala klor) jämfört med vid studiens början men ingen signifikant skillnad mellan grupperna under studieperioden på 6 månader kunde ses. Författarna drog slutsatsen att omega-3 kan vara förstahandvalet vid behandling mot SLO då det saknar biverkningar och billigare (Ziener & Nødtvedt, 2014).

DISKUSSION

SLO är en relativt ny sjukdom och forskningen inom området är begränsad vilket betyder att bakomliggande mekanismer till SLO ännu inte är beskrivna. Det finns både kliniska och histologiska likheter mellan SLO och ett flertal keratininsjukdomar på människa (Morhenn, 1997; Scott *et al.*, 1995; Yu *et al.*, 2013) exempelvis lupus erythematosus (LE), lichen planus (LP) och alopecia areata (AP). Det finns mer forskning gjord på sjukdomarna hos människa än på SLO. Det som finns histologiskt beskrivet för SLO är väldigt likt dessa sjukdomar och jag tycker det är tänkbart att bakomliggande mekanismer också är liknande. De tre sjukdomarna har liknande histologiska bilder och de inflammatoriska infiltraten domineras i alla sjukdomar av T-celler. LP och AP kan orsakas av bruten tolerans mot självantigen medierad av langerhans-celler. Wilbe *et al.* (2010) anger bruten tolerans mot självantigen som trolig mekanism bakom SLO. Studien av Mueller *et al.* (2004) anger att en del av de identifierade B-cellerna kan tänkas vara langerhans-celler som skulle kunna mediera dessa autoantigen. I AP finns en majoritet av CD4+Th-celler vilka producerar IFN- γ och IL-1 β ,

vilket pekar mot ett Th1-svar. IFN- γ och IL-1 är även uppreglerade i LP vilket också indikerar en Th1-driven inflammation även inflammationen i LE är av TH1-typ. I både AP och LP har CD8+cytotoxiska T-celler identifierats i ökat antal i dermis. Antikroppar riktade mot hårfollikelstrukturer i AP har identifierats. Studier på ANA-antikroppar och SLO har endast i få fall visat positivt samband. Min tanke är att det kan finnas lokalproducerade antikroppar mot andra strukturer än kärnkomponenter i klon, vilket det ökade uttrycket av plasmaceller i dermis kan tyda på.

CXCR3 är en receptor på Th1 och cytotoxiska CD8+T-celler som förekommer i ökat uttryck i LE och LP. Receptorns ligander CXCL9 och CXCL 10 förekommer också i ökade mängder. CXCR3 är signifikant associerad med vävnadsinflammation i flera autoimmuna sjukdomar. CXCL9 och CXCL10 tros vara ansvariga för att rekrytera CXCR3+ lymfocyter från plasman till platsen för inflammation vilket antas vara en mekanism i persisterande inflammation. I LP har ett nedreglerat uttryck av antiinflammatoriska IL-11 identifierats. Det finns alltså flera likheter i sjukdomarnas mekanismer och det hade varit intressant att studera SLO med hänsyn på CXCR3 för att kunna se fler likheter mellan tillstånden. Det hade även varit av intresse att studera om inflammationen i SLO drivs av IFN typ-1 eller IFN- γ vilket är en av få skillnader i sjukdomsmekanismerna. Att identifiera autoantigenen som ligger bakom den brutna toleransen i SLO är av stort intresse eftersom det kan leda till större förståelse för sjukdomen.

Kopplingen till DLA II tyder på att SLO är en specifik sjukdom som är immunmedierad (Wilbe *et al.*, 2010). Om SLO är en egen sjukdom har diskuterats av olika forskargrupper, där vissa menar att SLO endast är ett reaktionsmönster som uppstått på grund av underliggande primära problem (Mueller *et al.*, 2003, 2000). Att SLO är ett reaktionsmönster stärks av flertalet studier där andra underliggande orsaker identifierats. Studierna har kopplat infektioner, hypotyroidism och överkänslighetsreaktioner som foderallergi, atopisk dermatit och öronkantsdermatos till patienter med SLO (Mueller *et al.*, 2003, 2000; Norberg, 2008; Ziener & Nødtvedt, 2014). Öronkantsdermatos verkar sammankopplat med hypotyroidism och min tanke är att något liknande kan gälla för SLO. Det skulle innebära att SLO är en egen sjukdom, men med en genetisk predisposition vilken också ökar risken för andra sjukdomar, exempelvis hypotyroidism genom att utöva en bredare påverkan på immunförsvaret. Detta stärks av att hypotyroidism och SLO är associerade med samma riskallel DQA1*00101 som har en förändring i aminosyrasekvensen, vilken tros kunna påverka vilka peptider som uppvisas för immunförsvaret på MHC II (Wilbe *et al.*, 2010). Min tanke är att DQA1*00101 leder till en ökad risk för bruten tolerans hos det förvärvade immunförsvaret och att förändringen i aminosyrasekvensen innebär en ökad risk för bruten tolerans mot fler självantigen än de i klon.

Eftersom SLO är en ovanlig sjukdom blir de studier som görs ofta på små grupper. Det leder till att resultaten inte är helt tillförlitliga och flera uppföljningsstudier bör göras. Samarbete mellan länder och institutioner hade kunnat leda till större patientgrupper och säkrare resultat hade kunnat erhållas. Då hundars välbefinnande påverkas mycket av sjukdomen finns behov av mer forskning. De bakomliggande mekanismerna till SLO bör identifieras så att mer riktade behandlingsstrategier kan tas fram. Mer genetisk forskning kan leda till ett riktat avelsarbete hos de predisponerande raserna för att bekämpa sjukdomens utbredning.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Akar, A., Orkunoglu, E., Sengul, A., Ozata, M., Gur, A.R., 2002. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur. J. Dermatol.* 12, 236–239.
- Auxilia, S.T., Hill, P.B., Thoday, K.L., 2001. Canine symmetrical lupoid onychodystrophy: a retrospective study with particular reference to management. *J. Small Anim. Pract.* 42, 82–87. doi:10.1111/j.1748-5827.2001.tb01998.x
- Bergvall, 1998. Treatment of symmetrical onychomadesis and onychodystrophy in five dogs with omega-3 and omega-6 fatty acids. *Vet. Dermatol.* 9, 263–268. doi:10.1046/j.1365-3164.1998.00094.x
- Bexfield, N.H., Watson, P.J., Aguirre-Hernandez, J., Sargan, D.R., Tiley, L., Heeney, J.L., Kennedy, L.J., 2012. DLA Class II Alleles and Haplotypes Are Associated with Risk for and Protection from Chronic Hepatitis in the English Springer Spaniel. *PLoS ONE* 7. doi:10.1371/journal.pone.0042584
- Bodemer, C., Peuchmaur, M., Fraitaig, S., Chatenoud, L., Brousse, N., de Prost, Y., 2000. Role of Cytotoxic T Cells in Chronic Alopecia Areata. *J. Invest. Dermatol.* 114, 112–116. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00828.x
- Bohnhorst, J.Ø., Hanssen, I., Moen, T., 2001. Antinuclear Antibodies (ANA) in Gordon Setters with Symmetrical Lupoid Onychodystrophy and Black Hair Follicular Dysplasia. *Acta Vet. Scand.* 42, 323–329. doi:10.1186/1751-0147-42-323
- Boord, M.J., Griffin, C.E., Rosenkrantz, W.S., 1997. Onychectomy as a Therapy for Symmetric Claw and Claw Fold Disease in the Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1997, 131–138.
- Debenham, S.L., Hart, E.A., Ashurst, J.L., Howe, K.L., Quail, M.A., Ollier, W.E.R., Binns, M.M., 2005. Genomic sequence of the class II region of the canine MHC: comparison with the MHC of other mammalian species. *Genomics* 85, 48–59. doi:10.1016/j.ygeno.2004.09.009
- Dyggve, H., Kennedy, L.J., Meri, S., Spillmann, T., Lohi, H., Speeti, M., 2011. Association of Doberman hepatitis to canine major histocompatibility complex II. *Tissue Antigens* 77, 30–35. doi:10.1111/j.1399-0039.2010.01575.x
- Ferm, K., n.d. SLU forskar kring kloproblem hos Bearded Collie och Riesenschnauzer.
- Glowacki, K., 1999. Claw and claw fold diseases in dogs and cats. *Med. Weter.* 55, 658–661.
- Haneke, E., 2009. Non-infectious inflammatory disorders of the nail apparatus. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 7, 787–797. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07037.x
- Ito, T., Ito, N., Saathoff, M., Stampachiachiere, B., Bettermann, A., Bulfone-Paus, S., Takigawa, M., Nickoloff, B.J., Paus, R., 2005. Immunology of the human nail apparatus: The nail matrix is a site of relative immune privilege. *J. Invest. Dermatol.* 125, 1139–1148. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23927.x
- Kennedy, L.J., Barnes, A., Happ, G.M., Quinnell, R.J., Bennett, D., Angles, J.M., Day, M.J., Carmichael, N., Innes, J.F., Isherwood, D., Carter, S.D., Thomson, W., Ollier, W.E.R., 2002. Extensive interbreed, but minimal intrabreed, variation of DLA class II alleles and haplotypes in dogs. *Tissue Antigens* 59, 194–204. doi:10.1034/j.1399-0039.2002.590303.x
- Kennedy, L.J., Barnes, A., Ollier, W.E.R., Day, M.J., 2006. Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue Antigens* 68, 502–508. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00715.x
- Massey, J., Boag, A., Short, A.D., Scholey, R.A., Henthorn, P.S., Littman, M.P., Husebye, E., Catchpole, B., Pedersen, N., Mellersh, C.S., Ollier, W.E.R., Kennedy, L.J., 2013. MHC class II association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism. *Immunogenetics* 65, 291–297. doi:10.1007/s00251-013-0680-2
- Massey, J.P., 2012. Mapping the genes for complex canine autoimmune diseases (Ph.D.). University of Manchester.
- Morhenn, V.B., 1997. Cell-mediated autoimmune diseases of the skin: some hypotheses. *Med. Hypotheses* 49, 241–245. doi:10.1016/S0306-9877(97)90209-7
- Mueller, R.S., 1999. Diagnosis and Management of Canine Claw Diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 29, 1357–1371. doi:10.1016/S0195-5616(99)50132-0
- Mueller, R.S., Friend, S., Shipstone, M.A., Burton, G., 2000. Diagnosis of canine claw disease – a prospective study of 24 dogs. *Vet. Dermatol.* 11, 133–141. doi:10.1046/j.1365-3164.2000.00174.x

- Mueller, R.S., Rosychuk, R.A.W., Jonas, L.D., 2003. A Retrospective Study Regarding the Treatment of Lupoid Onychodystrophy in 30 Dogs and Literature Review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 39, 139–150. doi:10.5326/0390139
- Mueller, R.S., West, K., Bettenay, S.V., 2004. Immunohistochemical Evaluation of Mononuclear Infiltrates in Canine Lupoid Onychodystrophy. *Vet. Pathol. Online* 41, 37–43. doi:10.1354/vp.41-1-37
- Neuber, A., 2009. Nail diseases in dogs. *Companion Anim.* 14, 56–62. doi:10.1111/j.2044-3862.2009.tb00386.x
- Norberg, E., 2008. Klossjukdomar hos hund : en litteraturstudie och en fallstudie i den Svenska Riesenschnauzerpopulationen [WWW Document]. URL <http://epsilon.slu.se:8080/archive/00003133/> (accessed 2.6.15).
- Perret, C., L. W.-M., R. H., 1983. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm. Venereol.* 64, 26–30.
- Scott, D., Rousselle, S., Miller, W., 1995. Symmetrical Lupoid Onychodystrophy in Dogs - a Retrospective Analysis Of. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 31, 194–201.
- Scott, D.W., Miller, W.H., 1992. Disorders of the claw and clawbed in dogs. *Contin. Educ. Volym* 14, 1448–.
- Sehgal, V., Srivastava, G., Sharma, S., Sehgal, S., Verma, P., 2011. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: Recognition, classification, etiology, and clinicopathological overtones. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 77, 418. doi:10.4103/0378-6323.82389
- Terlou, A., Santegoets, L.A.M., van der Meijden, W.I., Heijmans-Antonissen, C., Swagemakers, S.M.A., van der Spek, P.J., Ewing, P.C., van Beurden, M., Helmerhorst, T.J.M., Blok, L.J., 2012. An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155. *J. Invest. Dermatol.* 132, 658–666. doi:10.1038/jid.2011.369
- Trowsdale, J., 2011. The MHC, disease and selection. *Immunol. Lett.* 137, 1–8. doi:10.1016/j.imlet.2011.01.002
- Warren, S., 2013. Claw disease in dogs: part 2 – diagnosis and management of specific claw diseases. *Companion Anim.* 18, 226–231. doi:10.12968/coan.2013.18.5.226
- Wenzel, J., Zahn, S., Mikus, S., Wiechert, A., Bieber, T., Tüting, T., 2007. The expression pattern of interferon-inducible proteins reflects the characteristic histological distribution of infiltrating immune cells in different cutaneous lupus erythematosus subsets. *Br. J. Dermatol.* 157, 752–757. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08137.x
- Wilbe, M., Ziener, M.L., Aronsson, A., Harlos, C., Sundberg, K., Norberg, E., Andersson, L., Lindblad-Toh, K., Hedhammar, Å., Andersson, G., Lingaas, F., 2010. DLA Class II Alleles Are Associated with Risk for Canine Symmetrical Lupoid Onychodystrophy (SLO). *PLoS ONE* 5. doi:10.1371/journal.pone.0012332
- Wilcock, B., Yager, J., 1986. Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, 1174–1177.
- Yu, C., Chang, C., Zhang, J., 2013. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: A comprehensive review. *J. Autoimmun., Special Issue: Epigenetics: The Host and the immune response in autoimmunity* 41, 34–45. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.007
- Ziener, M.L., Bettenay, S.V., Mueller, R.S., 2008. Symmetrical onychomadesis in Norwegian Gordon and English setters. *Vet. Dermatol.* 19, 88–94. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00650.x
- Ziener, M.L., Nødtvedt, A., 2014. A treatment study of canine symmetrical onychomadesis (symmetrical lupoid onychodystrophy) comparing fish oil and cyclosporine supplementation in addition to a diet rich in omega-3 fatty acids. *Acta Vet. Scand.* 56. doi:10.1186/s13028-014-0066-y